

Die Zukunft der Depressionstherapie

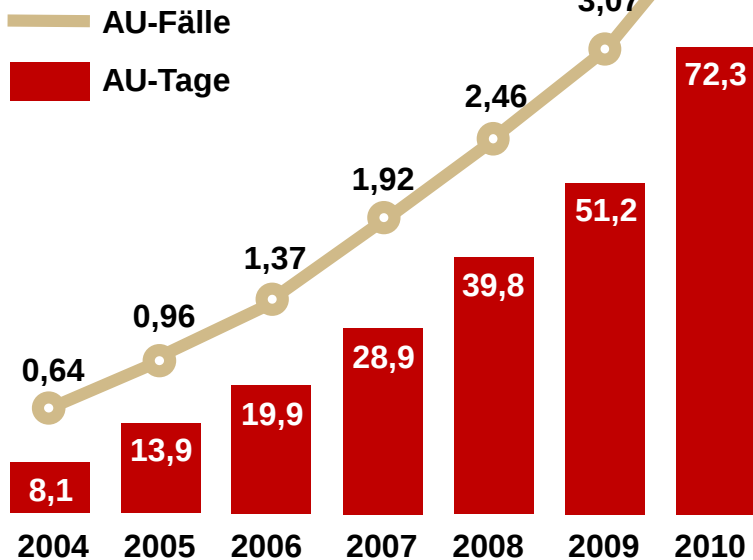
DGPPN Kongress 2014

Berlin, 29. November 2014

Die Gesamtkosten für Depression betragen in Deutschland fast 1% des Bruttonutzenprodukts

Massenhaftes Seelenleiden

Arbeitsunfähigkeitsfälle und -tage wegen Burnout
jeweils pro 1000 AOK-Mitglieder



Gesamtkosten Depression (berechnet mit 1,8 Stunden Produktivitätsverlust durch Präsentismus)

Durch Depressionen verursachte Kosten 2008 in Mrd. Euro

direkte Krankheitskosten Depression	5,2
Kosten durch Mortalität	1,3
Kosten durch Erwerbsunfähigkeit	4,6
Kosten durch Arbeitsunfähigkeit	1,6
Kosten durch Präsentismus	9,3
Summe durch Depressionen verursachte Kosten	22,0

Lebenszeitprävalenz von Depression und Angstkrankungen

Lebenszeitprävalenz in %

Affektive Störung

Alle

Depression

Dysthymie

Bipolare Störung

Europa		USA		Japan	
MW	Bereich	MW	Bereich	MW	Bereich
16,3	14.0-18.6	20,8	20.2-21.4	5,6	4.1-7.6
13,2	7.8-21.0	17,7	16.6-19.2	4,2	2.9-6.6
4,1	3.7-4.5	2,5	2.2-2.8	1,4	-
2,3	0.2-6.0	4,2	3.9-4.4	0,4	0.1-0.7

Angsterkrankungen

Alle

Panikstörung

Agoraphobie

Sozialphobie

Spezifische Phobie

Generalisierte Angststörung

19,1	13.6-22.5	24,6	15.2-33.7	4,7	1.8-6.9
3,8	2.1-4.7	3,4	1.7-5.2	0,5	-
3,3	0.7-5.1	3,1	1.4-5.3	0,4	-
6,7	2.0-16.0	9,7	2.5-13.0	1,2	-
9,1	7.2-13.3	11,3	7.4-13.8	3,7	-
3,1	0.1-6.9	5,7	5.1-6.2	1,4	-

Zwangsstörung

Posttraumatische Belastungsstörung

2,1	0.5-3.0	2,2	1.6-2.7	1,7	-
1,9	1.7-2.1	8,5	6.8-11.7	1,3	-

Antidepressiva sind das Mittel der Wahl zur Depressionsbehandlung



- **Es fällt vielen Patienten schwer zu akzeptieren:**
Antidepressiva führen bei optimaler Auswahl, Kombination und Dosierung bei 70% der Patienten zur Heilung der akuten Episoden
- **Aber:**
 - Es dauert **ZU** lange bis sie wirken
 - Sie wirken bei **ZU** wenigen
 - Sie haben **ZU** viele Nebenwirkungen
- **Und:**
Sie unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus nur gering

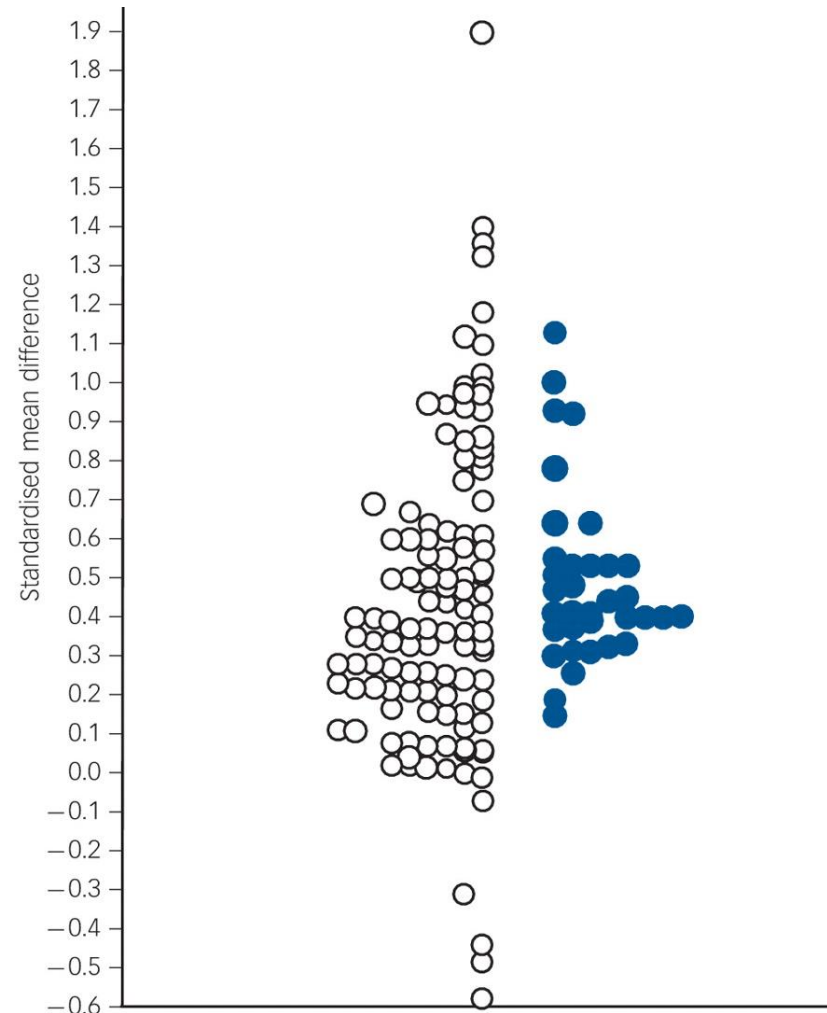
Effektstärke von Psychopharmaka im Vergleich zu anderen Medikamenten



Die Effektstärken unterscheiden sich nicht

aber:

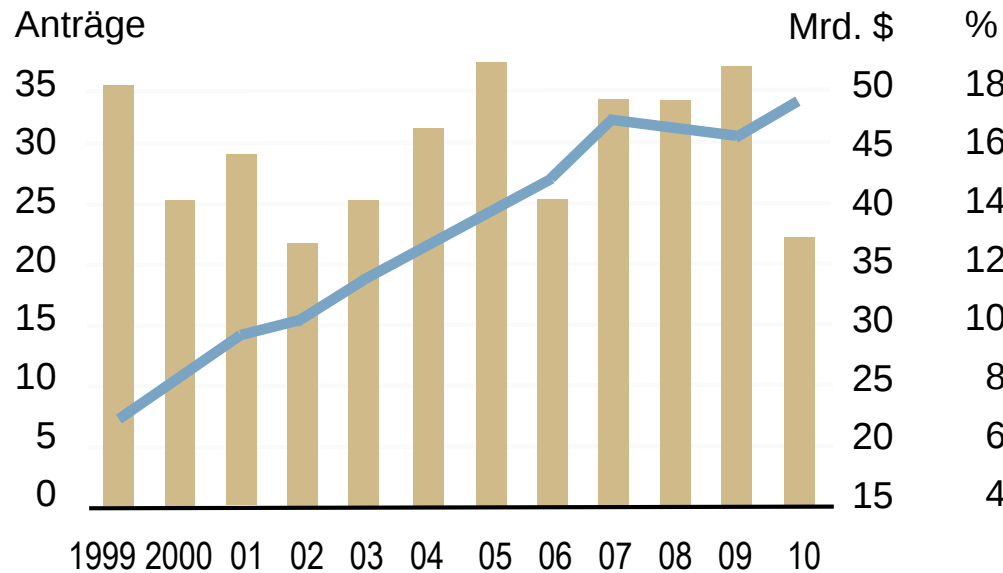
Absolute Responder-differenz aktive Substanz versus Plazebo: nur 10-15%



- Medikamente aller medizinischer Fachrichtungen außer Psychopharmaka
- Psychopharmaka
- 94 Metaanalysen
- 48 Medikamente für 20 medizinische Erkrankungen
- 16 Medikamente für 8 psychiatrische Erkrankungen

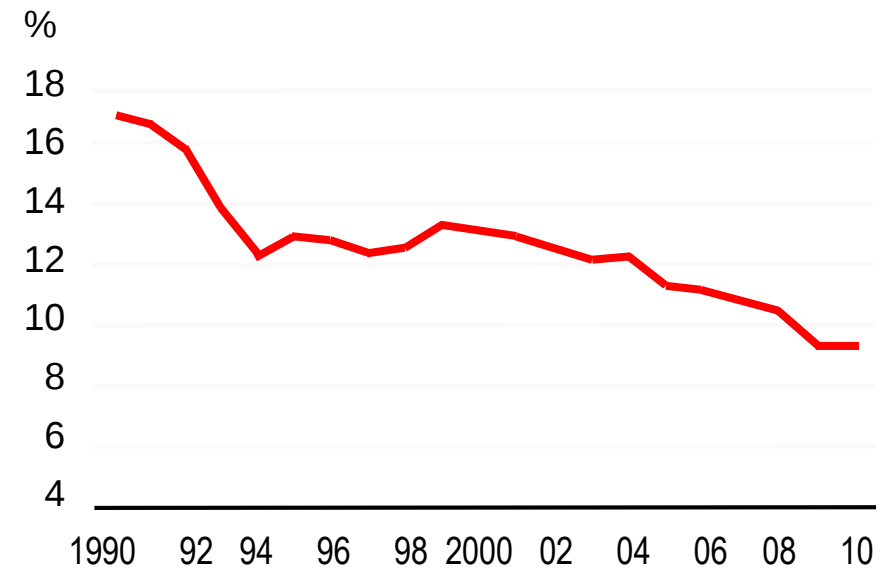
Die Pharmaforschung ist teuer und nicht mehr profitabel

Mehr Aufwand führt nicht zu mehr Erfolg



■ Anzahl bei der FDA eingereichter Zulassungsanträge
■ F&E-Aufwand der US-Pharmafirmen (rechte Skala)

Sinkende Profitabilität



Rendite auf Investitionen in Forschung und Entwicklung von US-Pharmaunternehmen

Hemmnisse für Innovation in der Antidepressivaforschung

- **Der wirtschaftliche Erfolg:**

2005 war der Gesamtumsatz von Antidepressiva etwa 20 Milliarden Euro. Das hat Risikoscheu hervorgerufen

—> **Blockbuster**

- **Der diagnostische Ansatz:**

Diagnosen nur auf verbal kommunizierte Information gestützt.
Diagnosen enthalten keine neurobiologischen Daten

—> **Diagnosen sind unspezifisch**

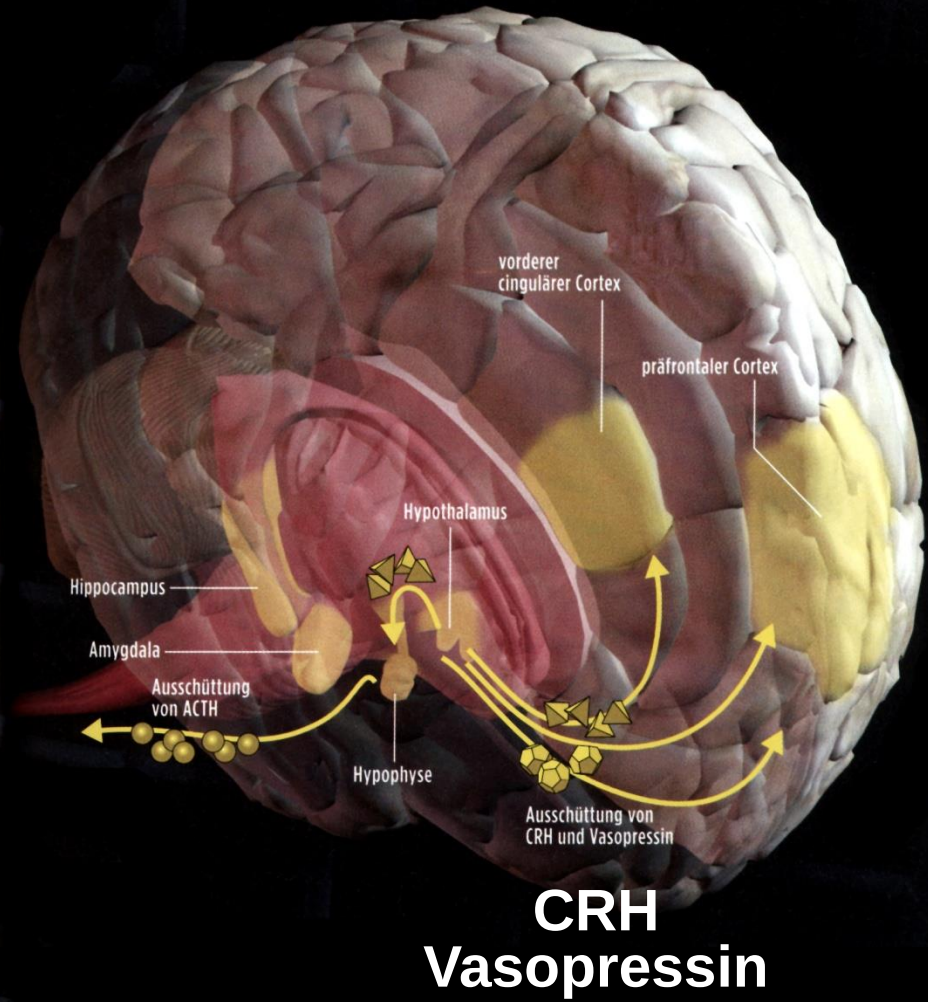
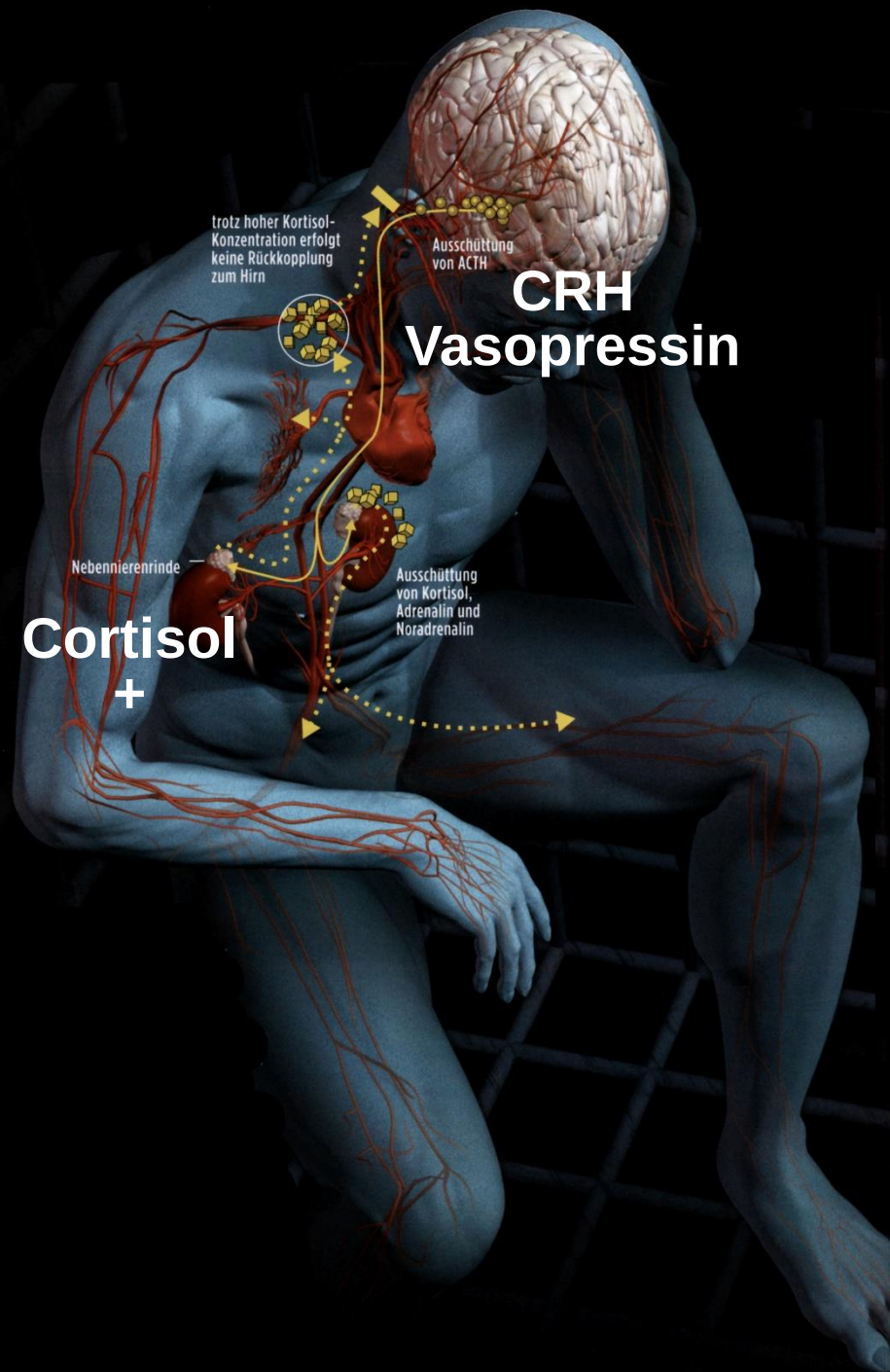
- **Der therapeutische Ansatz:**

Depression als kollektive Normabweichung
Baseballmützen-Strategie: „one-size-fits-all”

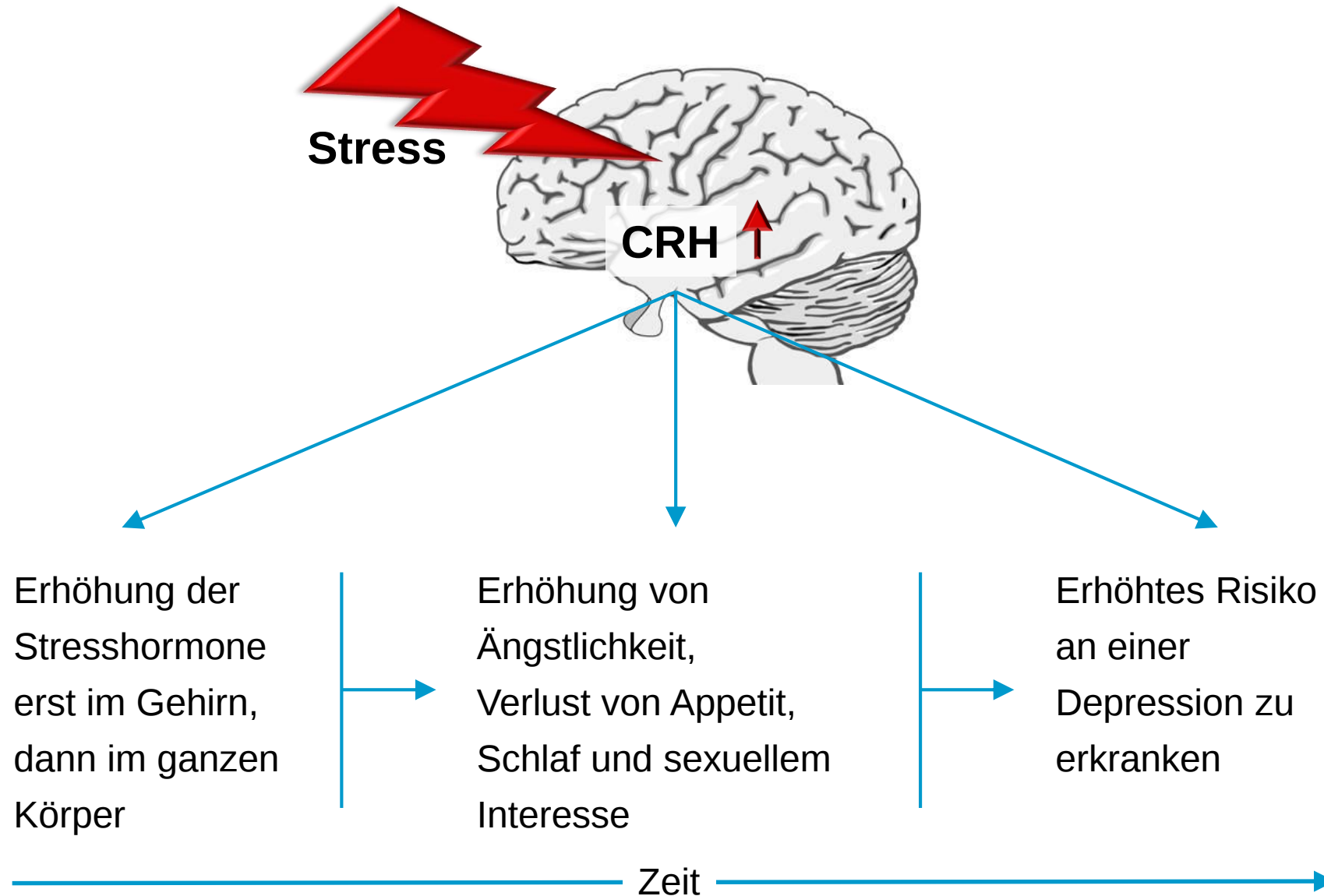
—> **Blockbuster sind unspezifisch**

Rückzug der Pharmaindustrie von der Depressionsforschung

- Zunehmende Akzeptanz psychischer Erkrankungen
 - **Marktwachstum**
- Medikamentenverschreibungen nehmen stark zu, aber
 - **Umsatzerlöse sinken**
 - **Marktsättigung mit Generika**
- Hohe Investitionen in öffentliche und private Forschung haben keine besseren Medikamente hervorgebracht
 - **Falsche Entdeckungs- und Entwicklungsstrategien**
- Die Folge: Die Entwicklungs-Pipelines sind fast leer.
Große Innovationen sind nicht absehbar
- Die Lösung: Eine präzise, auf die Patientengruppe mit gemeinsamen Krankheitsmechanismus orientierte Medikamentenforschung

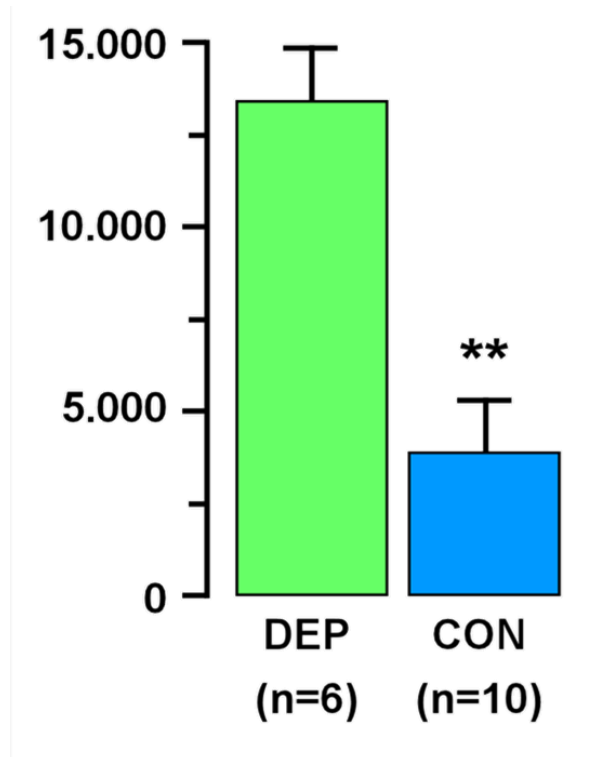


Stress erhöht die Freisetzung von CRH aus Nervenzellen, die uns “fit” zum bewältigen der bedrohlichen Situation machen



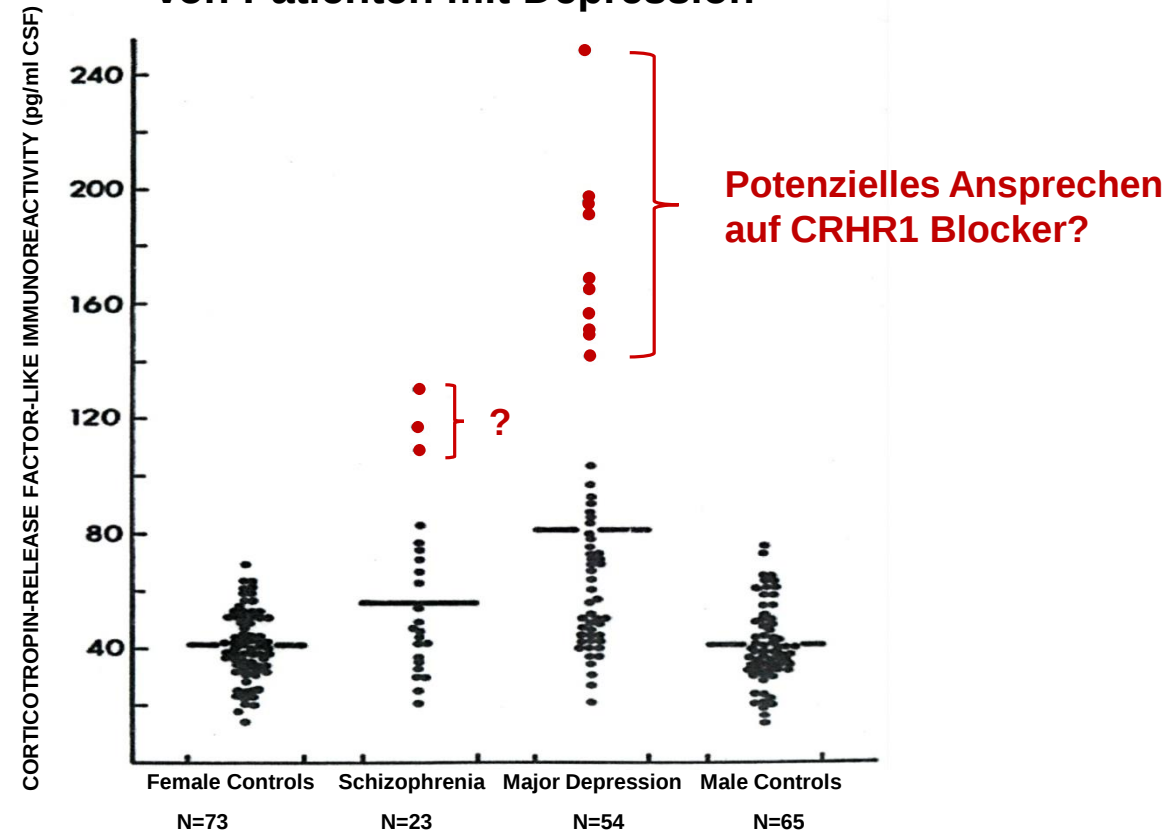
Corticotropin freisetzendes Hormon (CRH) ist in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit Depression erhöht

Gesamtzahl der CRH Neuronen



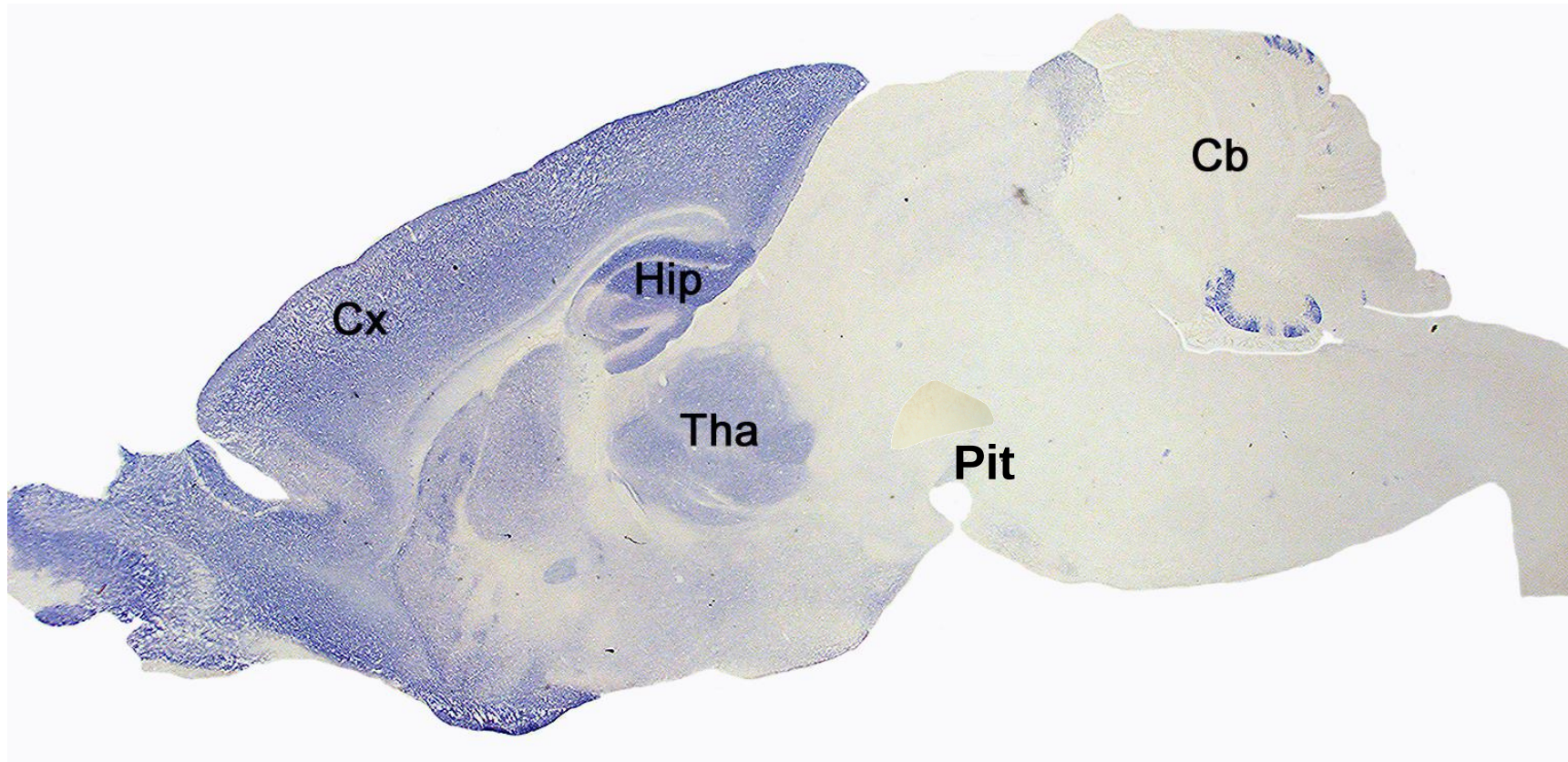
**p = 0.01 ; mean ± SEM

CRH-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit Depression



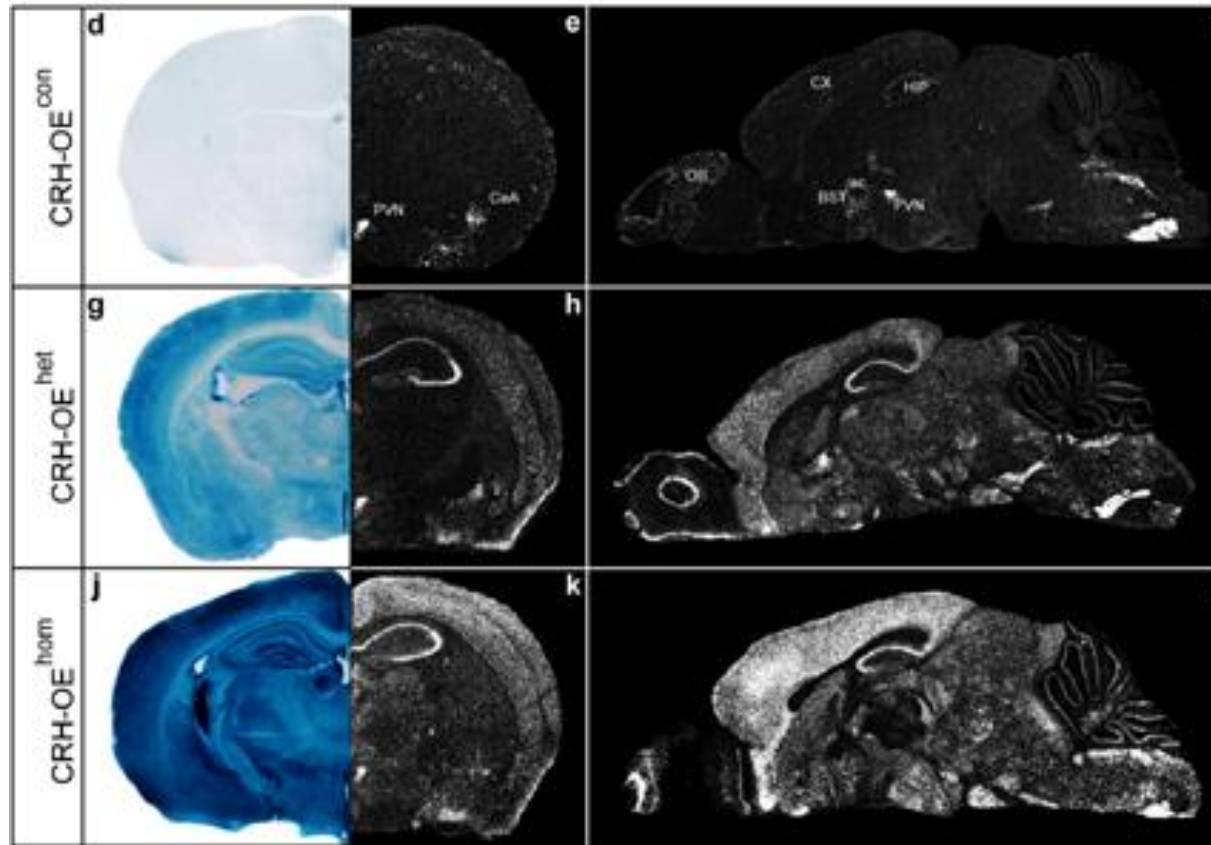
Transgene Mäuse, bei denen CRHR1 hirnnareal-spezifisch ausgeschaltet ist, haben weniger Angst und andere stressbedingte Symptome

Durch Gentechnologie kann das CRHR1 kodierende Gen hirnnarealspezifisch (blau) ausgeschaltet werden.



Cx - Cortex, Cb - Zerebellum, Hip - Hippokampus, Tha - Thalamus,
Pit – pituitär, hPLAP = human placenta like alkaline phosphatase

Durch Gentechnologie wird im Mausgenom das depressionsauslösende CRH überaktiviert



Die CRH Überexpression ist auf das zentrale Nervensystem beschränkt

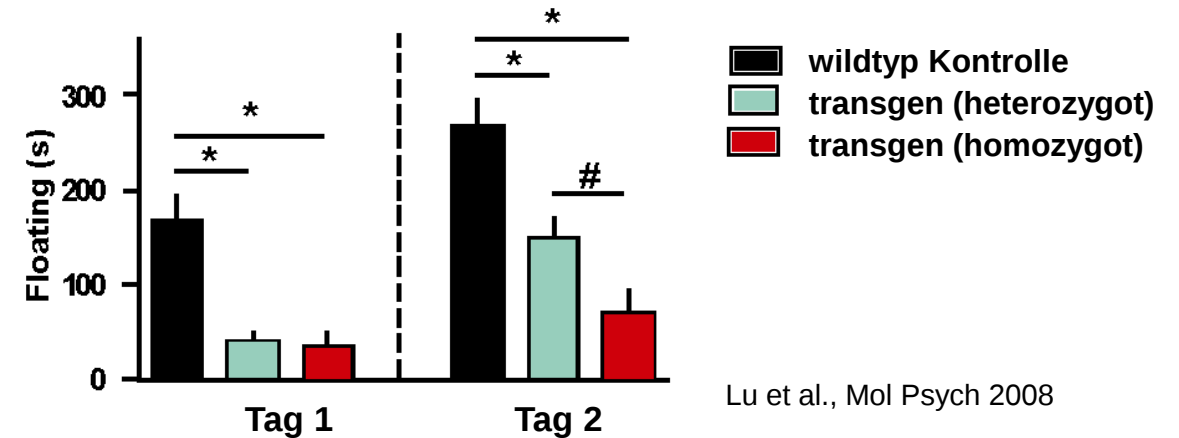
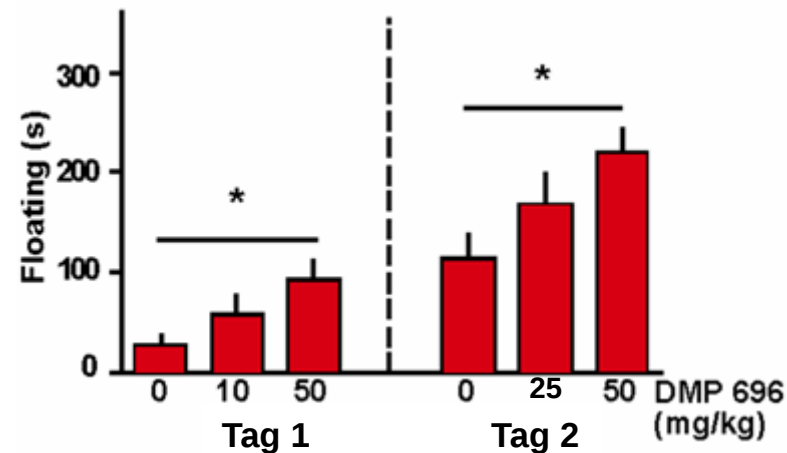
Das Verhalten CRH-überexprimierender Mäuse wird durch einen CRH-Rezeptorblocker (CRHR1) normalisiert

Verhaltensexperiment zur Testung antidepressiver Wirkung



© Max-Planck-Institut f. Psychiatrie

Behandlung mit dem CRHR1 Antagonisten DMP 696



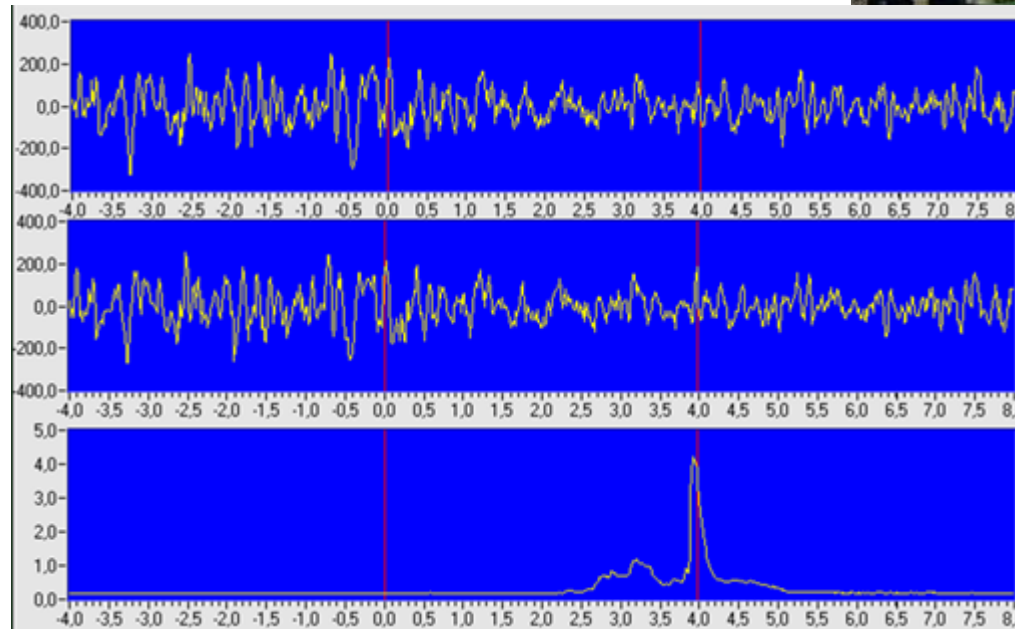
Lu et al., Mol Psych 2008



CRH-überexprimierende Mäuse als Testmodelle für Medikamente die auf CRH gerichtet sind

Das Schlaf-EEG-Labor für Mäuse

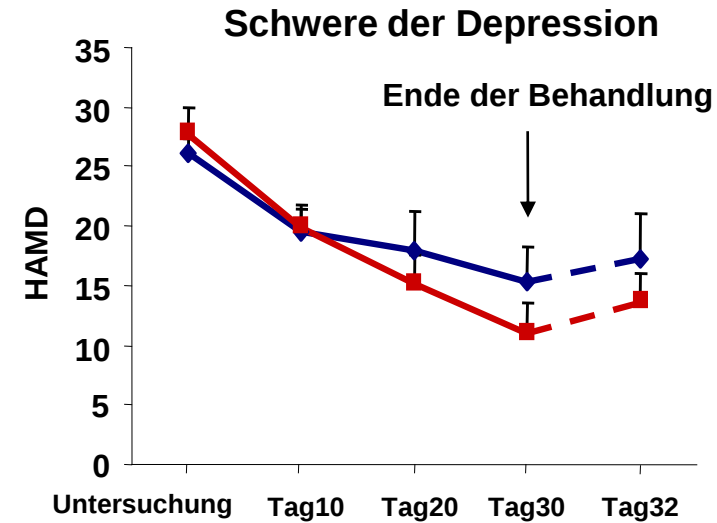
Mäuse, die CRH Erhöhung im Gehirn haben, zeigen Schlaf-EEG Veränderungen, die denen bei Menschen mit Depression analog sind



Mayumi Kimura (2008)

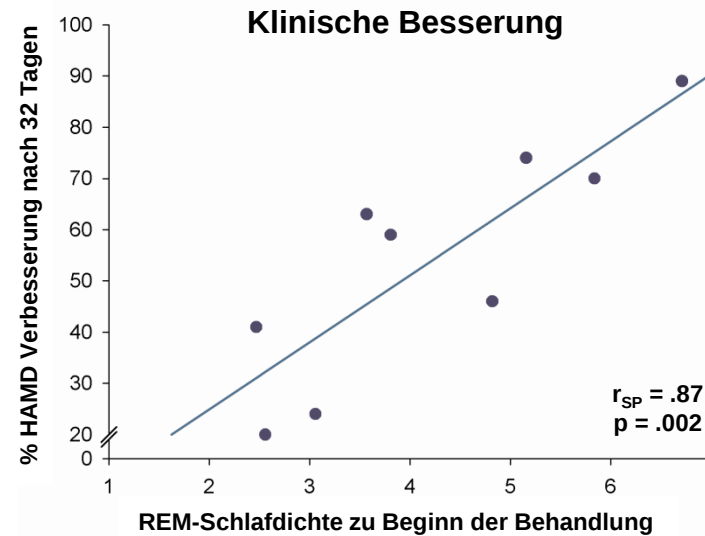
Das Schlaf-EEG liefert relevante Biomarker

CRH-induzierter REM-Schlaf (“Traumschlaf”) korreliert mit klinischer Besserung

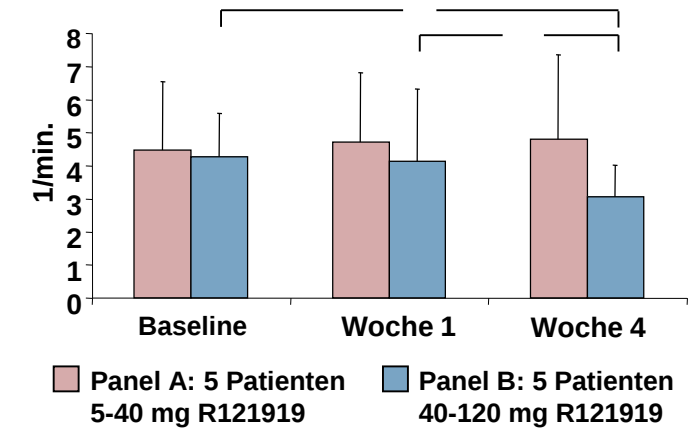


CRHR1 Antagonist verbessert depressive Symptomatik

Zobel et al., JPR (2000)



Therapie mit CRH Rezeptor-blocker bei Depression



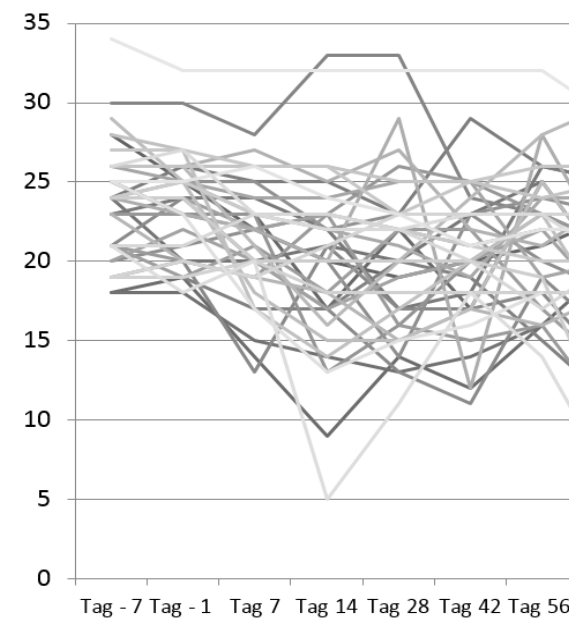
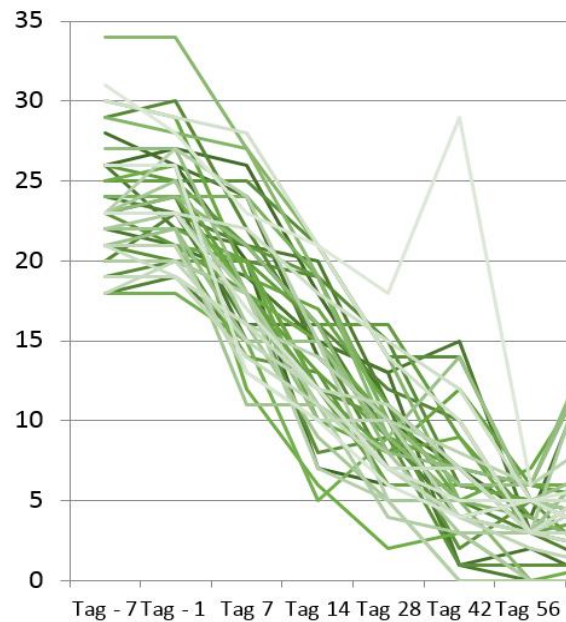
CRHR1 Antagonist reduziert REM-Schlaf?



Traumschlaf – Ein Biomarker für zu hohe CRH-Konzentration im Gehirn?

CRHR1 Antagonisten – Aktueller Stand

Durch starke (links) oder fehlende (rechts) Verringerung der Schwere der Depression (Hamilton Skala) während einer 56-tägigen Behandlung mit einem CRHR1-Antagonisten lassen sich “high”- und “low”-Responder definieren



Ist das Therapieergebnis durch Gentests voraussagbar?

CRHR1-Antagonisten: Die neue Strategie

- Abkehr von der “Blockbuster”-Philosophie: “One size fits all”
- Beschränkung auf Patienten, bei denen Veränderungen des CRH/CRHR1 Signalwegs krankheitsverursachend sind
- Anreicherungskonzept:
 - Genetische Charakteristika helfen diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen im Erkrankungsfall CRH erhöht ist (trait)
 - Schlaf-EEG-Messungen zeigen erhöhte CRH → CRHR1 Signalintensität an (state)

Je spezifischer man interveniert, desto mehr muss man von dem Patienten wissen

Frage: Können wir Patienten mit erhöhtem CRH durch Biomarker und Gentests identifizieren?



➡ Ja das können wir!

Kann sich die Gesellschaft die für das Individuum „maßgeschneiderte“ Personalisierte Medizin leisten?

Ja sie kann!

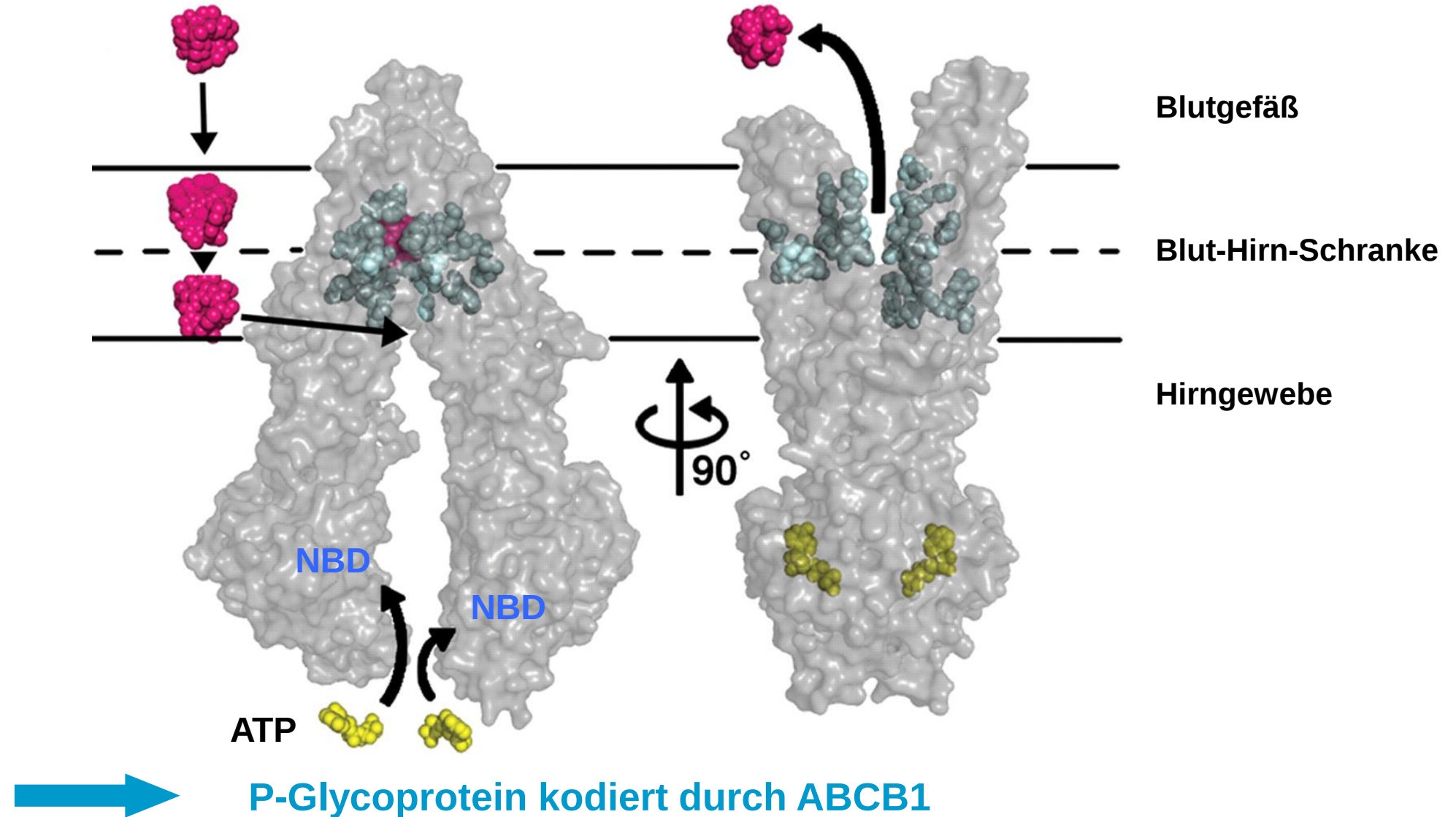
Verbreiteter Irrtum: Personalisierte Medizin ist teuer für das Gesundheitssystem und ohne Gewinnchancen für die Industrie

Richtig ist: Entwicklung von neuen „Blockbustern“ ist sehr teuer und mißlingt seit Jahrzehnten.
Personalisierte Medizin entwickelt Medikamente wesentlich (50%) billiger „Niche-buster“

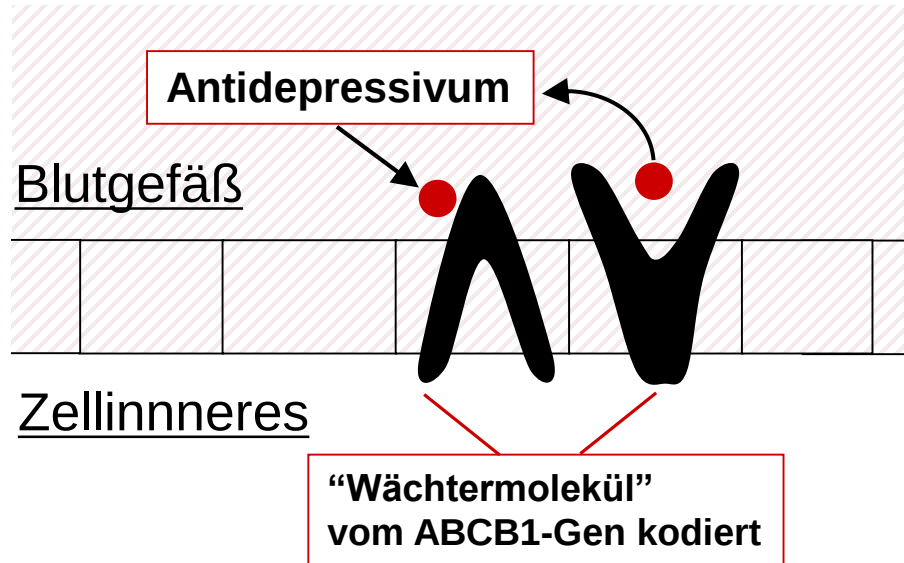


Hoher Return of Investment!

Die Struktur des P-Glycoproteins zeigt die molekulare Grundlage für polyspezifische Medikamentenbindung

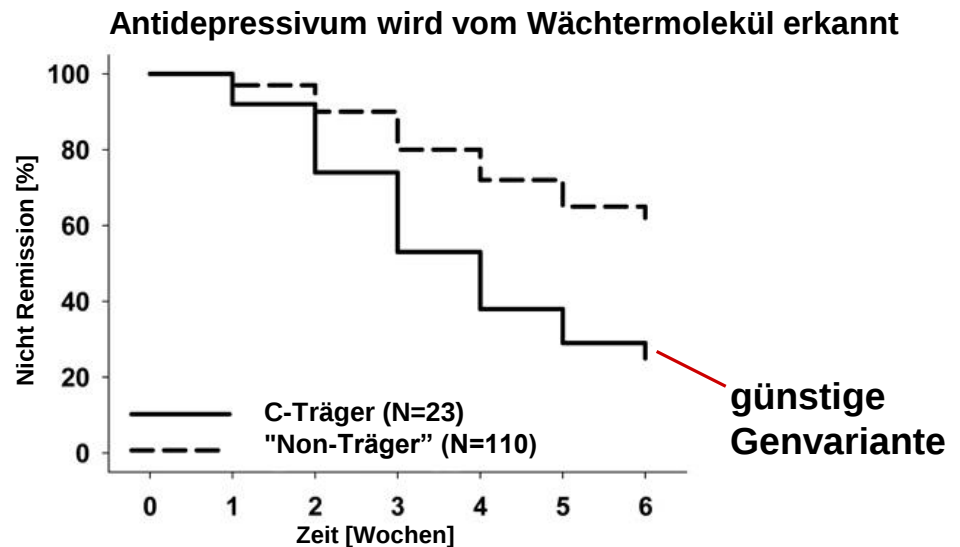


Genetisch festgelegte Effizienz der “Wächtermoleküle” bestimmt die klinische Wirkung von Antidepressiva



Wächtermoleküle verhindern den Eintritt vieler chemischer Substanzen in das Gehirn.

→ auch von Antidepressiva



Durch Gentests lässt sich die Effizienz des Wächtermoleküls abschätzen

→ je effizienter das Wächtermolekül, desto ineffizienter die Therapie

→ Gentest ist Entscheidungshilfe für den Arzt

Meta-Analyse: ABCB1 und Behandlungserfolg

Übersicht aller Studien

Authors, year	N	Ethnicity	Admission status	AD class	Co-medication
Roberts et al., 2002	80	Caucasian	Outpatients	TCA	allowed
Laika et al., 2006	50	Caucasian	Inpatients	TCA	N/A
Uhr et al., 2008	133	Caucasian	Inpatients	SSRI/TCA/SNRI	allowed
Kato et al., 2008	68	Asian	Inpatients	SSRI	not allowed
Mihaljevic Peles et al., 2008	127	Caucasian	Inpatients	SSRI	not allowed
Gex-Fabry et al., 2008	63	Caucasian	Outpatients	SSRI	not allowed
Nikisch et al., 2008	15	Caucasian	Inpatients	SSRI	N/A
Dong et al., 2009	74	Hispanic	Outpatients	SSRI	not allowed
Menu et al., 2010	57	Caucasian	Inpatients	SSRI/TCA/SNRI	not allowed
Sarginson et al., 2010	124	Caucasian	Outpatients	SSRI	N/A
Lin et al., 2011	100	Asian	Outpatients	SSRI	Not allowed
Singh et al., 2012	98	Caucasian, Asian	Outpatients	SSRI/SNRI	not allowed
Breitenstein et al., 2013	62	Caucasian	Inpatients	SSRI/TCA/SNRI	allowed
Huang et al., 2013	290	Chinese	Inpatients	SSRI	not allowed
GENDEP, 2013	374	Caucasian	Outpatients	SSRI, TCA	not allowed
STAR*D, 2013	980	Caucasian	Outpatients	SSRI	not allowed
Total N	2695				

Zusammenhang von ABCB1 SNP rs2032583 und Therapieansprechen

Sample	n	Association p-value
All studies	2037	0.035*
Inpatients	485	1.5x10 ⁻⁰⁵ **
Outpatients	1552	0.990
Caucasians only	1673	0.511
Co-medication only hypnotics/anxiolytics	738	0.241
		p < 0.05* p < 0.0017**

→ Besseres Therapieansprechen bei Trägern des seltenen C-Allels auf ABCB1 SNP rs2032583

Breitenstein et al., submitted

Die klinische Anwendung des ABCB1 Gentests I

Einführung des ABCB1 Gentests als Routine-Diagnostikum am Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Direktor Prof. Dr. Dr. Dr. Florian Holsboer
Neurochemisches Labor
Dr. Dr. Uhr
Prof. Dr. Müller-Miyhok
Dr. Betzecken



Patient: Name: **Strobach** [redacted]
Vorname: **Sandra** [redacted]
Geburtsdatum: 13.08.1967 [redacted]
Geschlecht: weiblich

SAP-Patientennummer: 3179963 [redacted]
SAP-Fallnummer: 1131915 [redacted]
Station: 5
Projekt: ABCB1-Studie
Anfordernder Arzt:
Krankenhaus: Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Anschrift: 80804 München, Kraepelinstr 2-10
Tel: 089/ 30 622 -

Auftragsdatum: 13.05.2014
Untersuchungsmaterial: ☒ EDTA- Blut
☐ Mundwasser

Angeforderte Untersuchung: **Bestimmung der Allele der Einzelnukleotid-Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) rs2032583 und rs2235015 im Gen ABCB1**

Befundbericht ABCB1 - Genotypisierung:

Methode: Aus dem zugesandten Blut wurde genomische DNA extrahiert und von dieser wurden die SNPs, rs2032583 und rs2235015, mittels Hybridisierungsproben und Schmelzkurvenanalyse bestimmt.

Ergebnis Die Genotypen waren

rs2032583 CC
rs2235015 TT

Ergebnisinterpretation:

Das P-Glykoprotein, Genprodukt des ABCB1 Gens, führt an der Blut-Hirn-Schranke dazu, dass seine Substrate zurück ins Blut transportiert werden und somit die Hirnkonzentrationen niedrig bleiben. Auch zahlreiche Medikamente wie Antidepressiva, Antiepileptika, Antidementiva, Neuroleptika etc. wurden als Substrate des P-Glykoproteins identifiziert und können so in ihrer Wirksamkeit negativ durch die P-Glykoproteinaktivität an der Blut-Hirn-Schranke beeinflusst werden.

In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass genetische Varianten im ABCB1 Gen das Therapieansprechen von Antidepressiva beeinflussen und eine Vorhersage über die SNP Genotypisierung von rs2032583 und rs2235015 möglich ist. (Neuron 57, 203-209, January 24, 2008.)

Dabei hatten C-Träger des SNPs rs 2032583 und T-Träger des rs2235015 deutlich bessere Remissionsraten. So waren 75% der Patienten mit mindestens einem C-Allel für den SNP rs2032583 nach 6 Wochen remittiert, wogegen es nur 38% der Patienten mit dem Genotyp TT waren.

Für den oben genannten Patienten bedeutet dies:

Die nachgewiesenen Allele der beiden untersuchten SNPs sagen eine eher hohe Wahrscheinlichkeit für eine Remission in den ersten 6 Wochen unter Verwendung von Antidepressiva, die Substrate des P-Glykoproteins sind, vorher. Es sollte insbesondere auf das Auftreten von zentralen Nebenwirkungen geachtet werden.

Hinweis: Wir möchten darauf aufmerksam machen, dass im Moment der exakte Kausalzusammenhang zwischen den SNP-Allelen und dem Ansprechen auf die Pharmakotherapie nicht abschließend geklärt ist.

Die hier gemachten Aussagen basieren auf die oben genannte Studie, können aber die klinische Verlaufskontrolle nicht ersetzen.

Sollten Sie noch Fragen zu unserem Befund haben, so stehen wir jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. Dr. Uhr

Tel. 089/30622-651

Labortechnische Informationen: Neurochemisches Labor

Befund Informationen: Psychiatrische Ambulanz, Dr. Angelika Erhardt

Tel. 089/30622-421

Tel: 089/30622-1

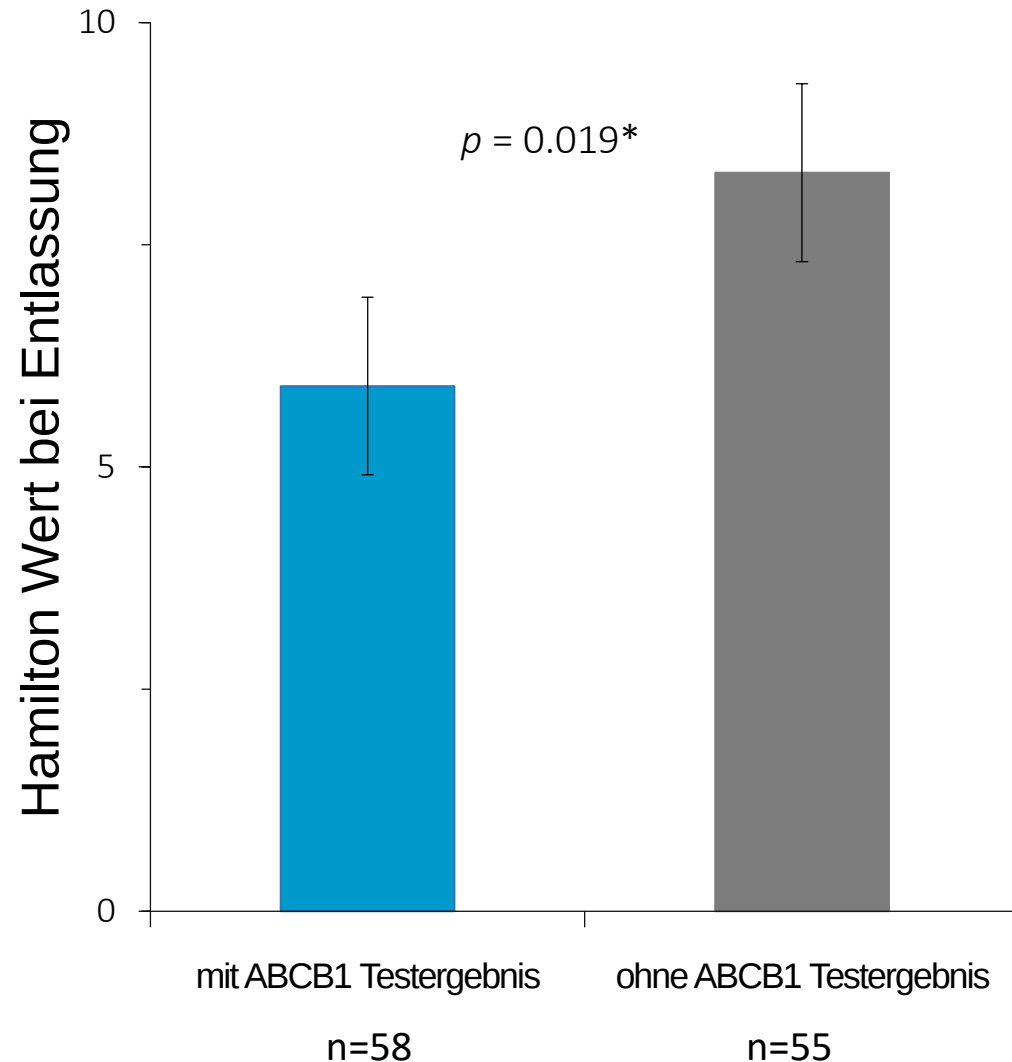
Es handelt sich um einen elektronischen Befund, deshalb keine Unterschrift.

Mittwoch, 21. Mai 2014

SEITE 1 VON 1

Die klinische Anwendung des ABCB1 Gentests II

Profitieren die Patienten von der ABCB1 Genotypisierung?



Fazit

Patienten mit ABCB1 Gentest waren bei Entlassung weniger depressiv ($HAMD < 7$) und häufiger remittiert.

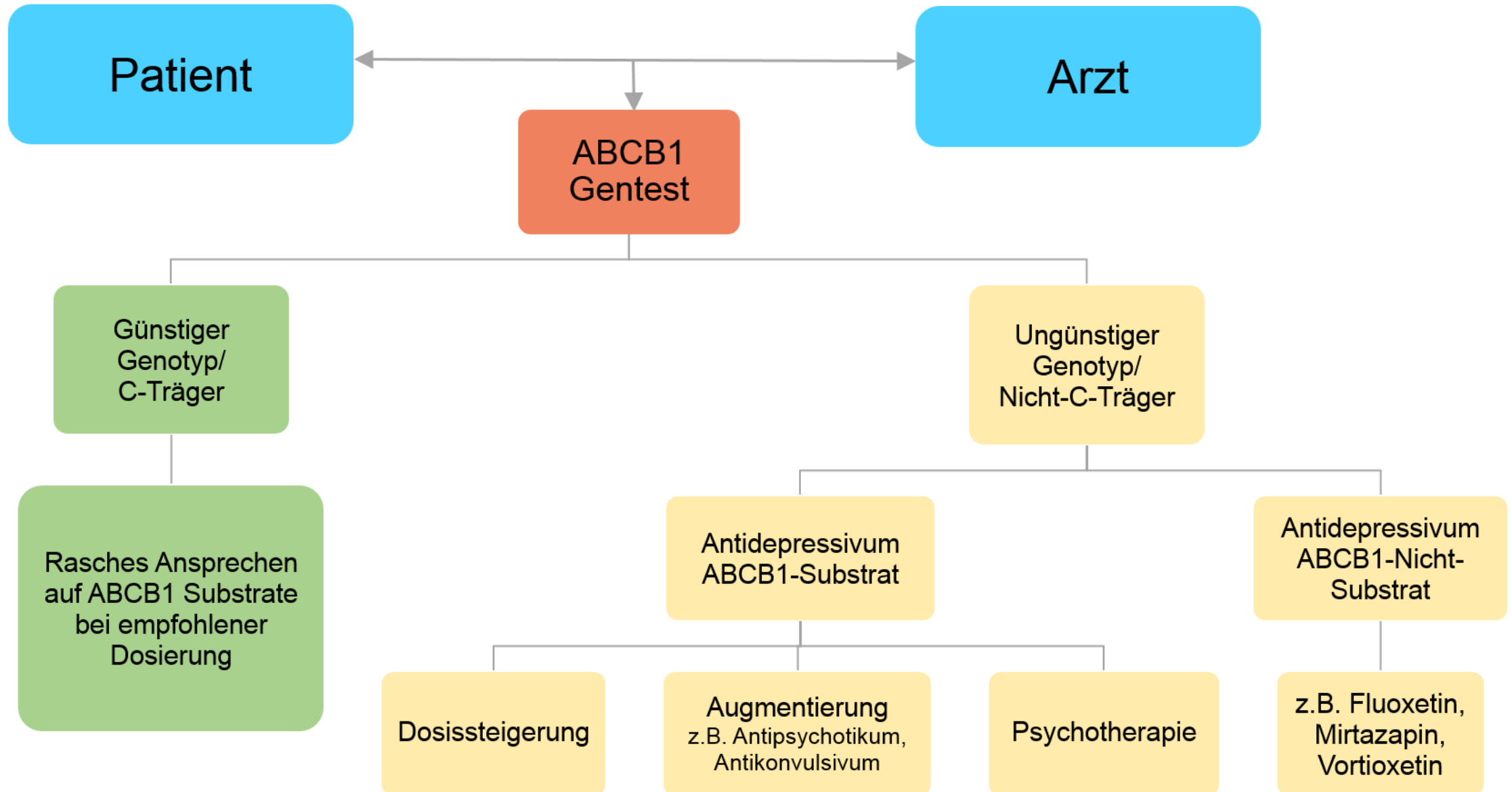
Behandlung gestützt auf ABCB1 Test

- Besser wegen geringerer Restsymptome
- Günstigere Prognose, da Remission vor Rückfall schützt



Der ABCB1 Test verbessert die Ergebnisqualität der Depressionstherapie

Die klinische Anwendung des ABCB1 Gentests III



Das rapide Anwachsen des Wissenschaftsbetriebs

- 80 – 90 Prozent aller Wissenschaftler, die je gelebt haben, leben heute
- Jedes Jahrzehnt „produziert“ so viele Wissenschaftler wie die gesamte Menschheitsgeschichte zuvor (G. Schatz, Basel)

„Little Science“ → „Big Science“



Kosten: Rapides Anwachsen der in die Forschung investierten Ressourcen (Menschen, Geld)

Risiken: Gesellschaft fordert „return-of-investment“

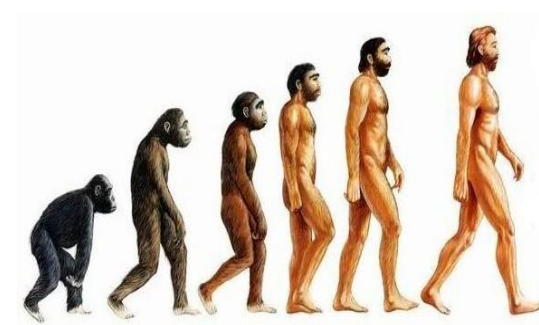
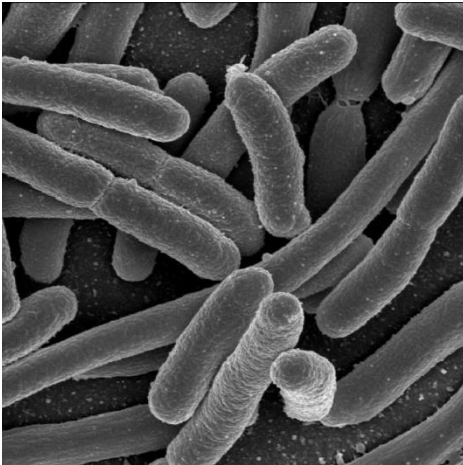
Konkurrenzkampf der Wissenschaftler um Ressourcen

Folge: Zwei Drittel der biomedizinischen Ergebnisse sind zumindest teilweise falsch und nicht replizierbar (I.P.A. Ioannidis, USA)

Das DNA → Protein Dogma

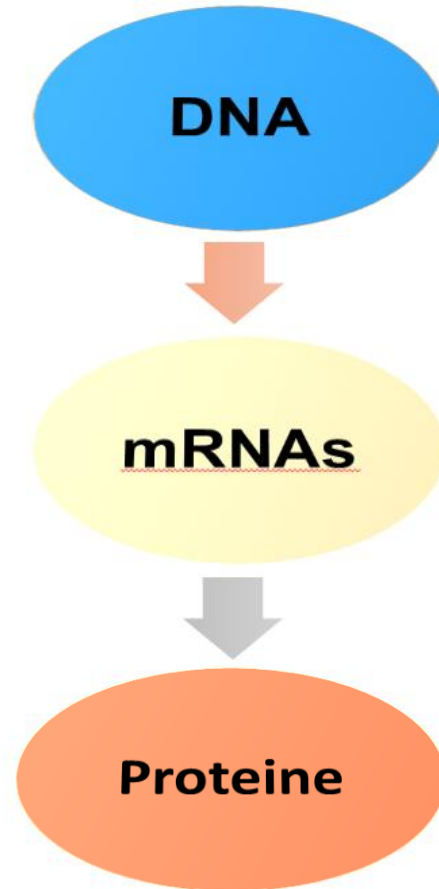
„What is true for *E. coli* is also true for elephant“ ... and human,

Jacques Monod (1975)

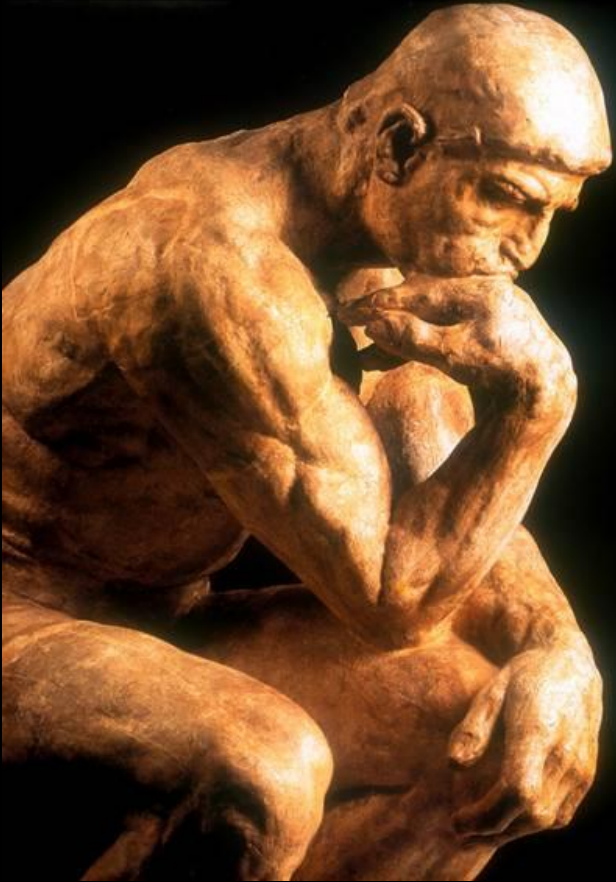


So einfach ist es (leider) nicht

Das DNA → Protein Dogma



So einfach ist es (leider) nicht



**"Ich habe zu 98,5% die gleichen
Gene wie der Affe!"**



**"Ich habe zu 98,5% die gleichen
Gene wie der Mensch!"**



**Seeanemone hat fast so viele Gene
wie Mensch und Affe**

Die Genomgröße hängt nicht mit der Komplexität eines Organismus zusammen



Quastenflosser



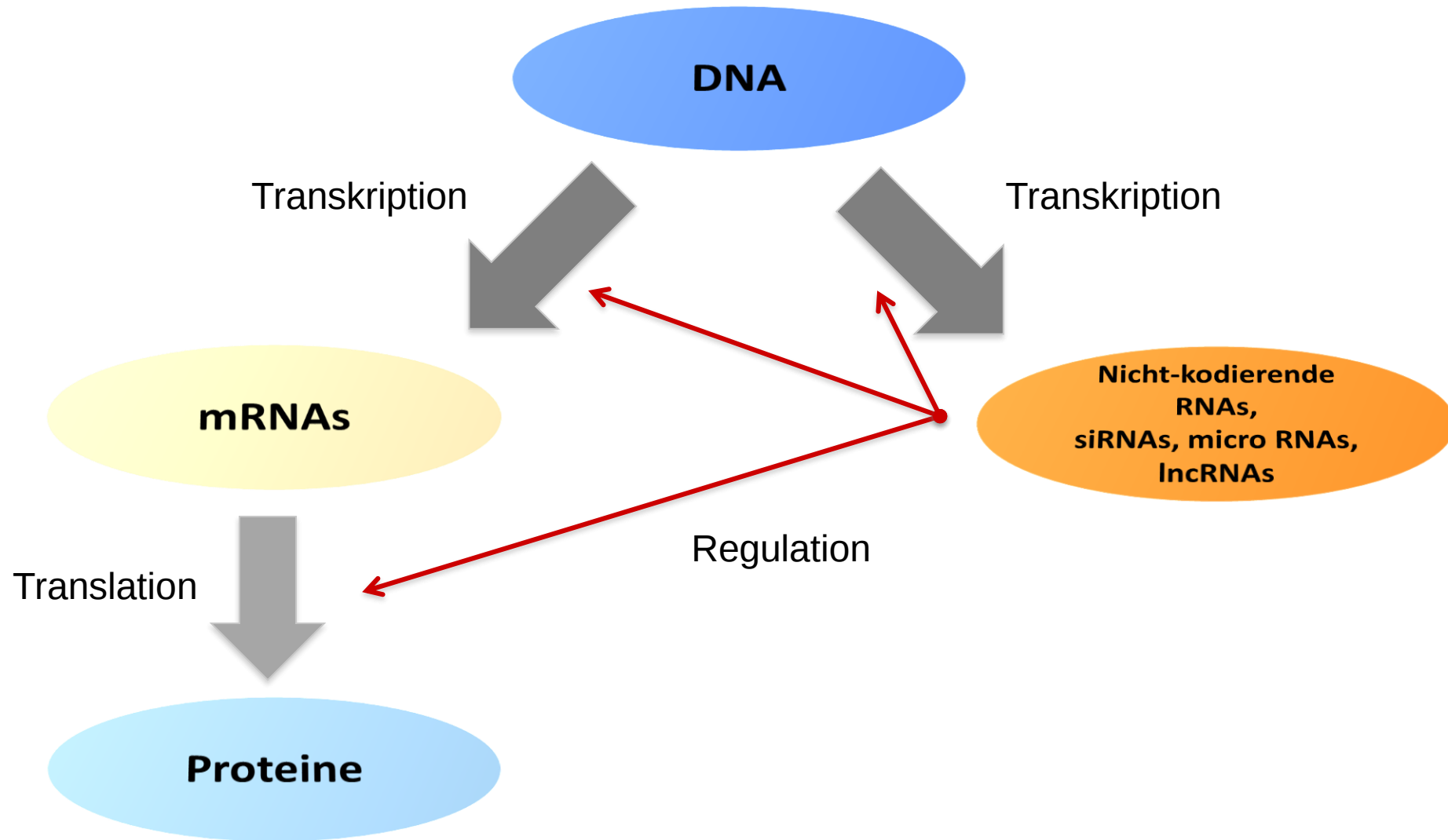
Lungenfisch

Anzahl der Basenpaare

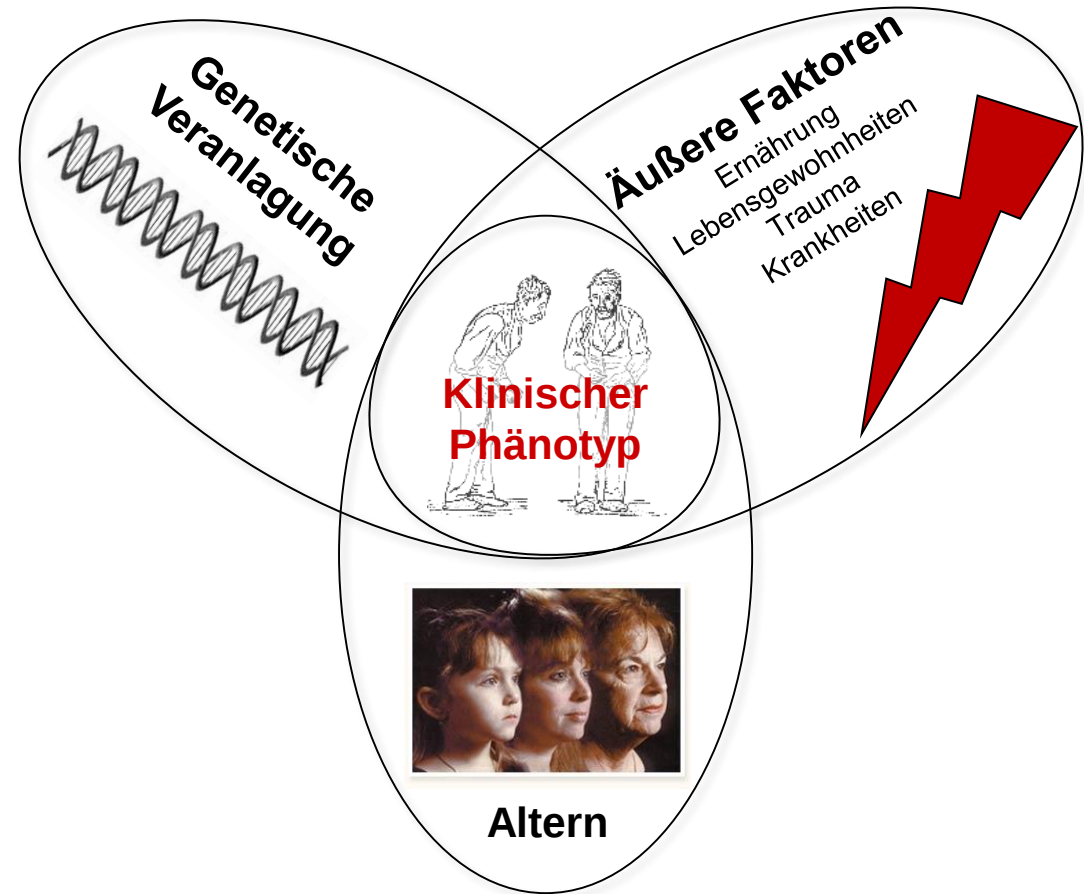
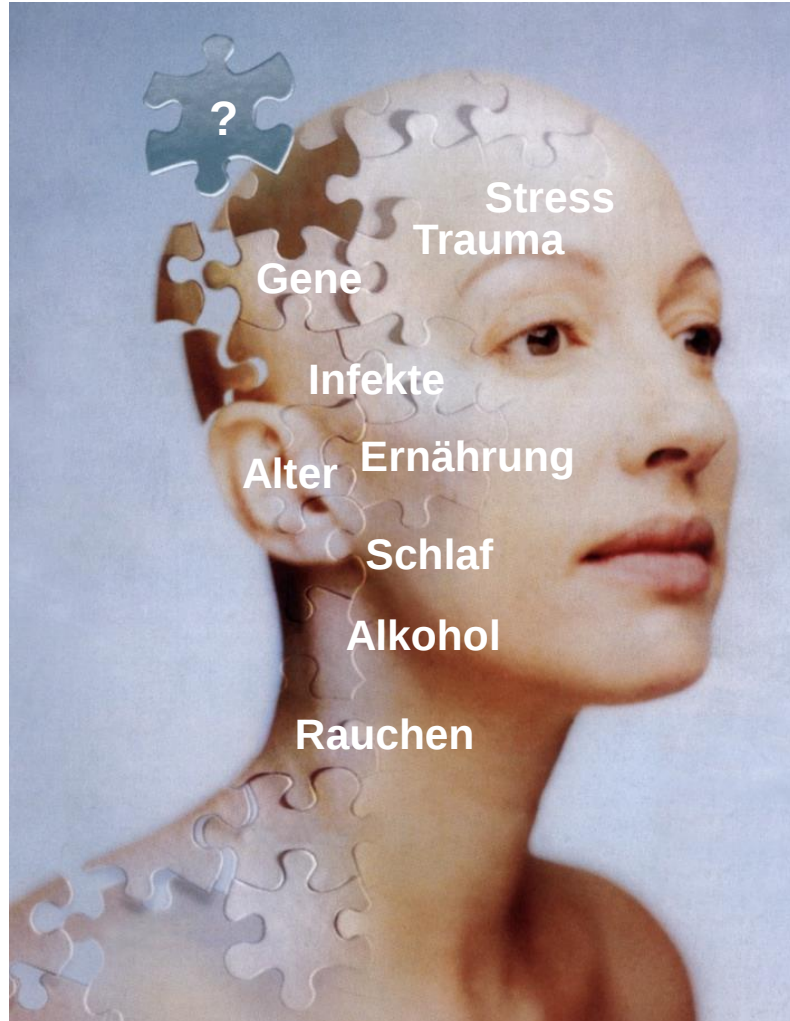
3 Milliarden BP

100 Milliarden BP

Modifizierte DNA → Protein Dogma



Unser Gehirn reagiert empfindlich auf äußere Einflüsse, die lebenslang erhalten bleiben können



Depression bei Tieren?



- In der Depressionsforschung sind wir mit heutigen Tiermodellen an Grenzen gestoßen
- Wir können einzelne Symptome (Angst, Schlaf) aber nicht die Krankheit abbilden

Die Unterschiede in Größe und Komplexität der Gehirne verschiedener Säugetiere ist enorm

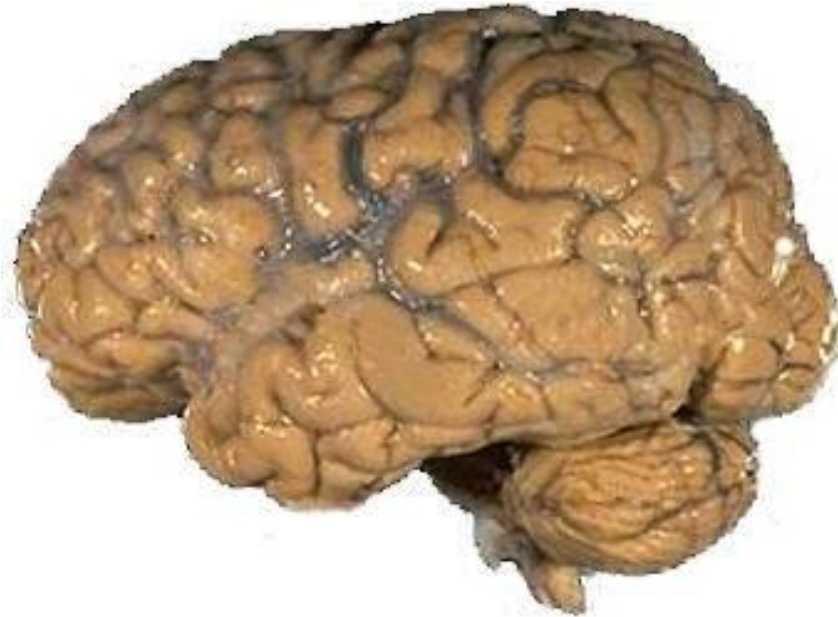
Maus

0,4 g, 70 Millionen Neuronen



Mensch

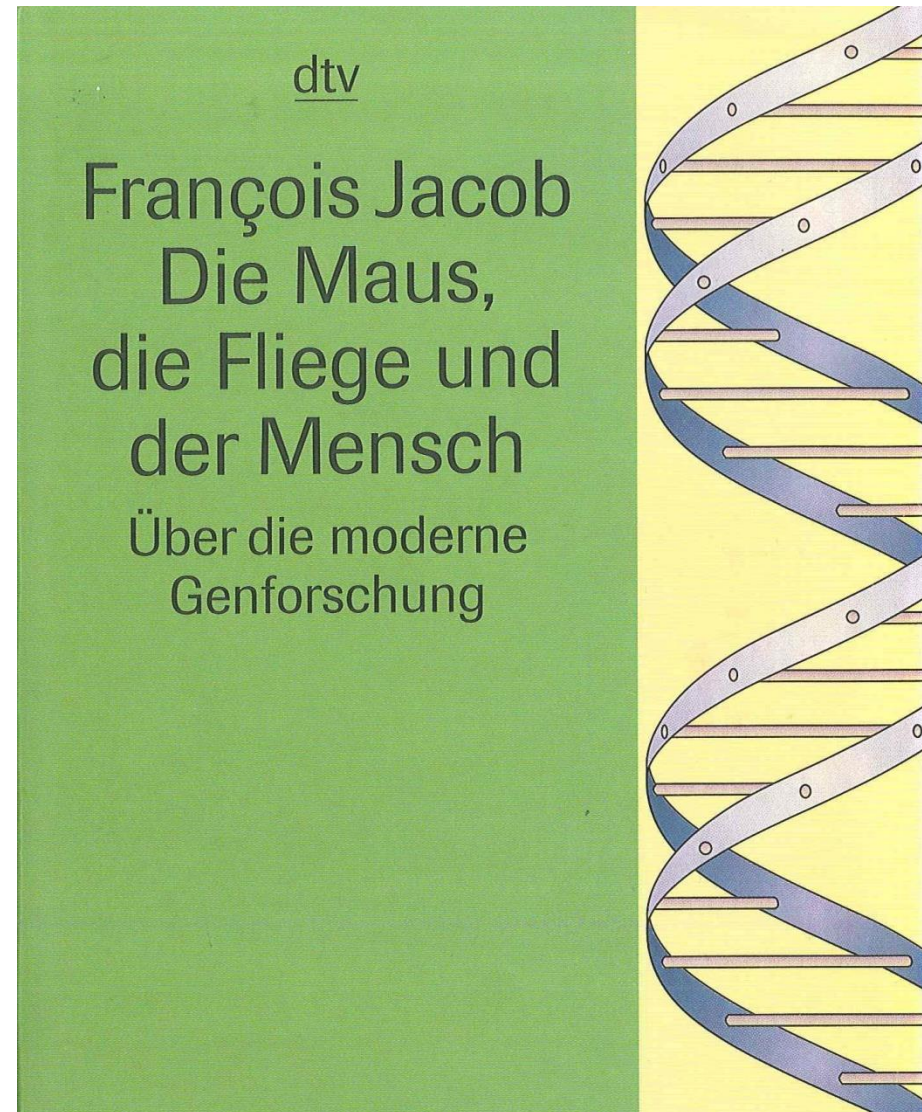
1500 g, 90 Milliarden Neuronen



Humanes Hirn versus Maushirn: > 1000- facher Unterschied

Depression bei Tieren?

**„Die Forschung
ist die Kunst des
Lösbaren“**



Das Max Planck - Dogma

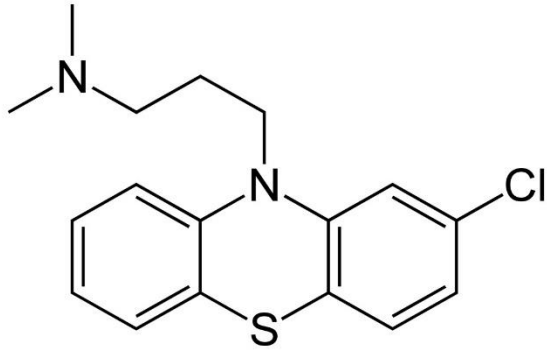


**Dem Anwenden
muss das Erkennen
vorausgehen**

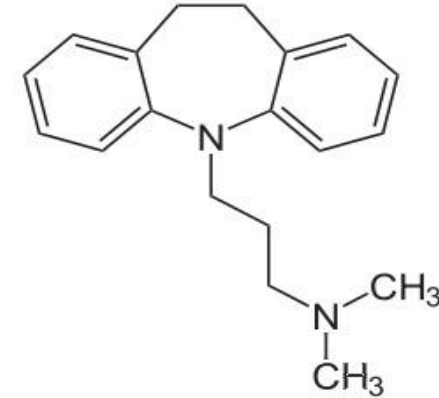
Max Planck

So einfach ist es (leider auch) nicht!

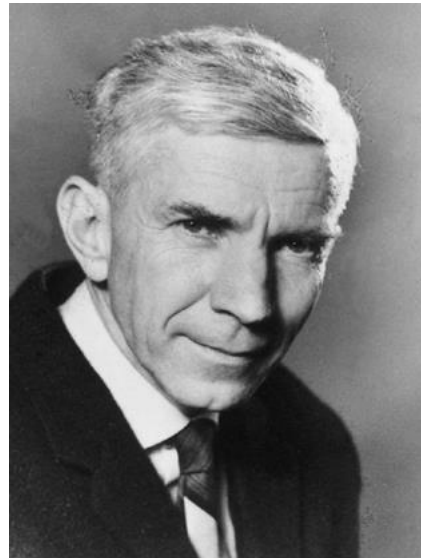
Imipramin – unerwarteter Erfolg einer „Nachahmer“ - Substanz



Chlorpromazin



Imipramin



Roland Kuhn (*1912 - †2005)



Jules Angst (*1926)

Signale für die Forschung müssen aus der Klinik kommen

- Behandelnde Ärzte und Psychologen müssen in die Forschung vollständig integriert sein, damit am Patienten entstehende Fragestellungen in der Grundlagenforschung bearbeitet werden können

„From bed to bench and back“

- Arbeitsweise, Möglichkeiten und Grenzen der Forschung kennen und verstehen um Forschungsergebnisse bewerten und gezielt in der Praxis einsetzen zu können

Forschungserfahrene Ärzte sind gute Ärzte

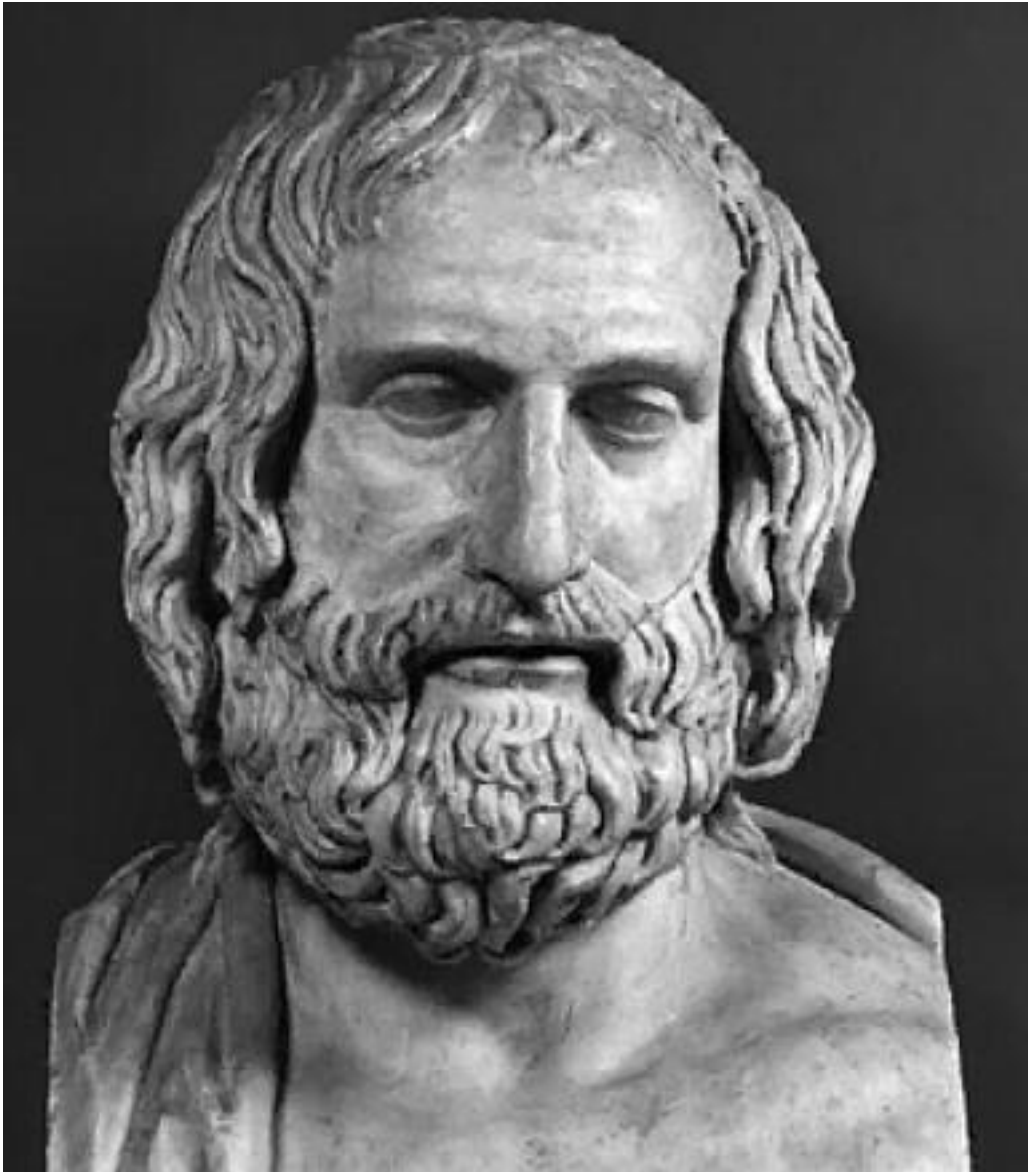
Perspektiven für innovative Therapien von Angsterkrankungen und Depression → „Der Patient im Mittelpunkt“

Die wichtigsten Forschungsgebiete von denen wir Innovationen erwarten können:

- 1. Humangenetik und -genomik**
- 2. Pathophysiologie abbildende Biomarker**
- 3. Chemische Biologie**



Rasche Umsetzung in der Humanforschung

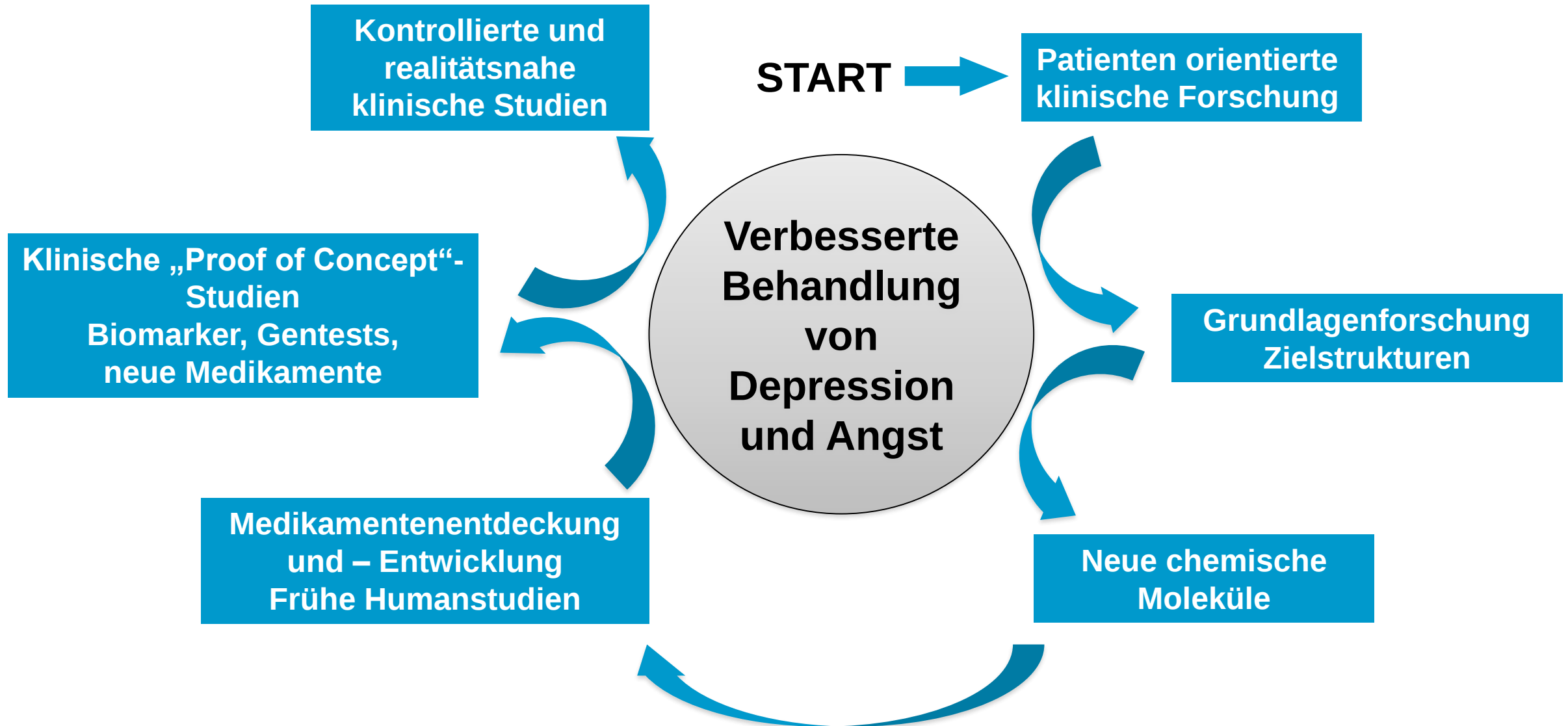


**Der Mensch ist das Maß
aller Dinge**

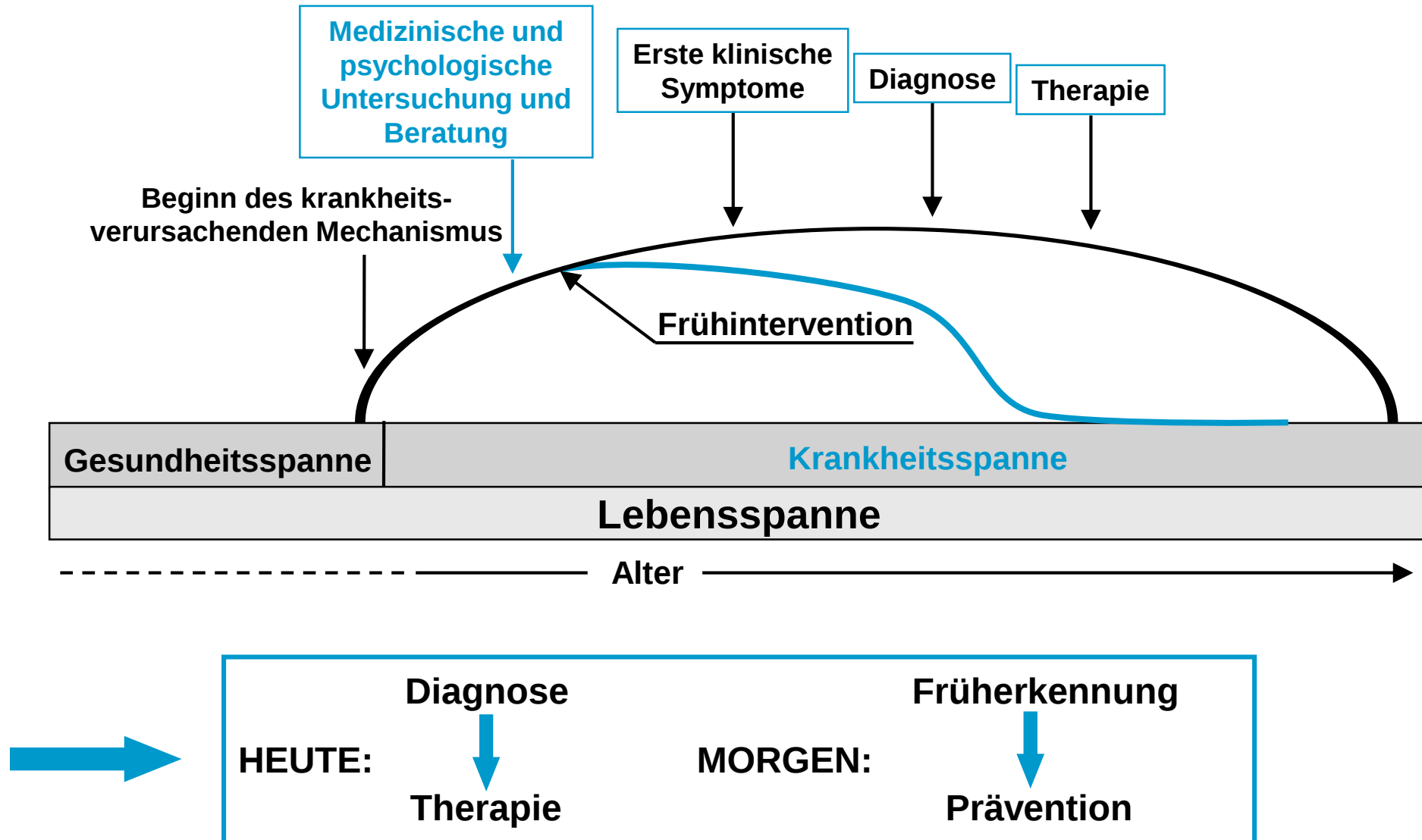
Protagoras (490-411 B.C.)

Das “from-bench-to-bed” Konzept hat nicht funktioniert

Das Zukunftskonzept: „from-bed-to-bench-and-back“



Die Zukunft: Paradigmenwechsel



Die Forschung im Dienste der Kranken; Max Kämpf, 1946

